

SGA 児をめぐる諸問題

板 橋 家頭夫 (昭和大学医学部小児科学講座)

わが国の新生児および乳児死亡率の低さは世界でもトップレベルである。しかしながら、依然として多くの課題が山積しており、そのうちの 하나가 small for gestational age (SGA) 児である。SGA 児の成因は多様であり、また SGA 児をめぐることは出生直後から成人期に至るまでさまざまな問題を抱えている。

I. SGA の定義

カットオフポイントの基準を別にすれば、SGA は在胎期間別出生時体格基準値をもとに判定される。出生時の体重あるいは身長（正確には体長）が10パーセンタイルあるいは $-2SD$ （2.3パーセンタイルに相当）を下回る場合や、両者がともに10パーセンタイルを下回る場合など、報告者によってカットオフポイントが異なる。わが国では10パーセンタイルを基準¹⁾としているが、International Small for Gestational Age Advisory Board²⁾や、International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society³⁾では $<-2SD$ とされている。カットオフポイントを10パーセンタイルにするか、あるいは $-2SD$ とするかは議論のあるところであるが、 $-2SD$ をとる理由は長期にわたって成長を見守っていく必要のある児が多く含まれているためとされる³⁾。

II. SGA と IUGR

子宮内発育不全 intrauterine growth restriction (IUGR) は、正期産で出生した児の胎児

期の成長を超音波断層装置によって在胎ごとに縦断的に推定した体重や身長、頭囲をもとに作成された在胎期間別胎児発育基準値を利用して評価されたもので、病的な状態と判断される。一方、SGA は在胎期間ごとに出生した児の横断的身体計測値をもとに統計学的処理を経て基準値が作成されたものである。したがって SGA と IUGR は同義ではない。在胎期間別胎児発育基準値あるいは在胎期間別出生時体格基準値のどちらがより正確に死亡率や合併症を予知できるかは議論のあるところで、今後さらに検討する必要がある。

近年、周産期医療の進歩に伴い、早産児であっても IUGR が疑われたり、超音波ドップラーによる血流変化が認められる場合に胎児が積極的に娩出されるようになってきており、そのような児までを含めて在胎期間別出生時体格基準値を作成することが臨床的に有用であるか否か、議論すべき点である⁴⁾。

III. SGA の成因

SGA の成因には、表1²⁾に示すように胎児側の要因や母体の疾病、胎盤・子宮の要因など多くの要因が関与しており、SGA は均一な背景をもつ集団ではない。わけても IUGR を引き起こすような要因は胎児の代謝内分泌機能や成長のポテンシャルを変化させるとともに、胎児発育を抑制する。

IV. SGA 児の成長

多くの SGA 児は出生後急速に成長し、その

表1 SGA児として出生するリスク要因

胎児側の要因	
・染色体異常	21, 18, 13トリソミー, ターナー症候群
・他の染色体異常	常染色体の欠損, 環状染色体
・遺伝疾患	骨形成不全, Bloom 症候群
・先天異常	Potter 症候群, 心奇形
母体側の要因	
・全身疾患	高血圧, 腎疾患, 進行期の糖尿病, 膠原病
・感染症	トキソプラズマ, 風疹, サイトメガロウイルス, マラリア, トリパノソーマ, HIV
・栄養状態	やせ, 妊娠中の体重増加不良
・嗜好など	喫煙, アルコール, 覚醒剤, 薬剤 (ワーファリン, 抗癲癇薬, 抗腫瘍薬, 葉酸を低下させる薬物)
子宮/胎盤要因	
・胎盤の形態異常	単一臍帯動脈, 臍帯卵膜付着, 二葉胎盤, 胎盤血管腫, 梗塞
・子宮-胎盤血流不全	
・前置胎盤	
・低位胎盤	
・常位胎盤早期剥離	
統計学的要因	
・母体年齢	若年妊娠, 高齢妊娠
・母体の体格 (体重, 身長)	
・母体や両親の人種	
・既往分娩歴	初産, 多産, SGA 児出産
その他	
・多胎妊娠	双胎間輸血症候群

²⁾Lee PA, et al. Pediatrics. 2003; 111: 1253-1261.

90%が生後2歳あたりまでに基準値の-2SDを超えキャッチアップするといわれている³⁾。わが国におけるSGA児の検討でも同様であるが、在胎32週未満あるいは出生体重1,000g未満のSGA児では、3～5歳時点のキャッチアップ率は70%程度と明らかに低いことが示されている。さらに、在胎期間や出生体重にかかわらず3歳以後キャッチアップ率が増加することはない⁵⁾。この結果を受けて本邦におけるSGA性低身長症に対する成長ホルモン(growth hormone: GH)治療のガイドラインでは、治療開始を3歳以後としている⁶⁾。多くのSGA児の身長がキャッチアップするとはいっても小児期～成人期を通じて小柄なことが多く、平均すると身長は基準値の-1SD低い³⁾。

一般にSGA児ではIGF-1やIGF-BP3が低値となっていることが多いが、そのバリエーションは大きく、必ずしもGH-IGF系の異常で説明できるわけではない。また出生時のこれらの測定がその後の成長を予知できるわけでもない³⁾。

V. SGA児と成人期の疾患

IUGR児は成人期には表2⁷⁾に示したような疾患との関連性が指摘されている⁷⁾。SGA児の多くがIUGRをともなっていることを考えると、SGA児でもこれらのリスクが高いと推測される。Barkerら^{8,9)}がIUGRをともなうような低出生体重児では成人期の虚血性心疾患による死亡率が高いことや、メタボリックシンドロームのリスクが高いことを報告し胎児プログラミング仮説を提唱して以来、子宮内環境と成人期の疾患の関連性に多くの注目が集まるようになった。現在、SGA児では生活習慣病に至るような代謝異常(脂質代謝異常, 肥満, 高血圧, インスリン抵抗性)を合併するリスクが高いことは周知となっている。

胎児プログラミング仮説は理論的限界があることが指摘されるようになり、Gluckmanら¹⁰⁾はDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説へと進展させ、現在広く受け入れられている。DOHaD仮説は、出生前のみならず出生後早期の発達期の環境によるプログラミングを根底に、プログラミングされた

表2 IUGR と関連する成人期の異常

1. 心血管系疾患	3. 呼吸器系
・ 血圧上昇	・ 気管支喘息のリスク増加
・ 耐糖能異常／2型糖尿病／妊娠糖尿病	・ COPD のリスク増加
・ 脂質異常 (高コレステロール血症／LDL 上昇／中性脂肪上昇)	
・ 肥満	4. その他
・ 血清フィブリノゲン上昇／第Ⅶ因子やその他の凝固因子の上昇	・ 初潮年齢の早期化
・ 腎疾患／尿中アルブミン／Cr 比の上昇	・ 閉経年齢の早期化
・ 血管の弾性低下	・ 卵巣がん
・ 甲状腺機能の亢進	・ 骨しょう症
・ 交感神経系優位の状態	・ 低 IQ
・ 血清コルチゾール上昇	・ 非婚率の増加
2. 精神疾患	
・ 統合失調症のリスク増加	
・ うつ病のリスク増加	
・ 自殺のリスク増加	

⁷⁾Huxley R. In : Fetal nutrition and adult disease : programming of chronic disease through fetal exposure to undernutrition, CABI Publishing, Oxfordshire, 2004 : 105-128.

時期の環境とその後の環境のミスマッチの有無によって成人期の健康が左右されるという考え方である¹¹⁾。

VI. SGA 児と思春期発来

SGA 児では思春期発来の時期は正常範囲内で起こるが、AGA 児に比べてその時期はやや早くその結果最終身長が低くなる傾向にある。男児では SGA の程度と睾丸停留や尿道下裂、成人期の精巣癌の関連性が指摘されている。小児期の急速な成長は二次性徴が早くなることや、生活習慣病のリスクが高くなることも指摘されている^{3,12)}。

VII. SGA 児と精神運動発達

SGA 児では早産低出生体重児に見られる脳性まひのような神経学的異常の発生率は高くないが、軽度の発達異常や低学歴などが出現するリスクが高い¹³⁾。また、知的発達は体重より頭囲や身長の成長率と関連していることも示されており¹⁴⁾、SGA 児の成長をどのように促すかも今後の重要な課題である。

VIII. 成長ホルモン療法

欧米を中心に多くの国々で SGA 性低身長症に対する GH 治療が行われている。わが国における治験や欧米でのデータ^{2,3)}では GH 治療が成長を促すことが明らかにされている^{2,3)}。現在、わが国でも GH 治療が可能となっており、また

治療ガイドラインも作成されている⁶⁾。SGA 児に対する GH 治療は、成長のみならず精神運動発達の改善効果や頭囲の増加、心理的效果なども報告されている。

しかしながら、SGA 児は代謝・内分泌異常のリスクを内在しており、GH 治療により生活習慣病などのリスクが高くなるのではないかと懸念もあり、今後投与された症例に対しては長期にわたるフォローアップが必要である。

IX. SGA 児をどのようにフォローアップすべきか？

SGA 児の長期予後が明らかになるにつれて、フォローアップすべき対象の抽出やフォローアップ間隔、内容などの問題が浮き彫りになってきた。NICU に入院するような SGA 児や GH 療法の対象となる SGA 児の多くは定期的にフォローアップされているが、一次施設で分娩した出生体重2,000g 以上の SGA 児では低身長や発達異常などがなければ特別な対応はされていない。この問題の解決には、わが国においても大規模な疫学調査を行い、効率のよいフォローアップ方法を模索すべきである。

文 献

- 1) 小川雄之亮, 岩村 透, 栗谷典量, 他. 日本人の在胎週数別出生時体格基準値. 新生児誌 1998 ; 34 : 624-632.
- 2) Lee PA, Chernauskas SD, Hokken-Koelega

- AC, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement : management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001.
- 3) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood : a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ; 92 : 804-810.
 - 4) 板橋家頭夫. 日本人在胎週数別出生時体格基準値の作成. 平成19年度厚生労働科学研究「周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価とフォローアップ・介入による改善・向上に関する研究 (主任研究者: 藤村正哲)」研究報告書.
 - 5) Itabashi K, Mishina J, Tada H, et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age : comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev.* 2007 ; 83 : 327-333.
 - 6) 田中敏章, 横谷 進, 西 美和, 他. SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン. *日児誌* 2007 ; 111 : 641-646.
 - 7) Huxley R. Early life origins of adult disease : is there really an association between birthweight and chronic disease risk? In : *Fetal nutrition and adult disease : programming of chronic disease through fetal exposure to undernutrition* (ed. Langley-Evans SC), CABI Publishing, Oxfordshire, 2004 : 105-128.
 - 8) Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 ; 1 : 1077-1081.
 - 9) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 ; 31 : 62-67.
 - 10) Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, et al. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease : Implications for the interpretations of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005 ; 272 : 671-677.
 - 11) 板橋家頭夫. DOHaD の概念. DOHaD その基礎と臨床 (板橋家頭夫・松田義雄編). 東京 : 金原出版. 2008 : 1-7.
 - 12) Hernández MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 ; 22 : 463-476.
 - 13) Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 ; 22 : 477-488.
 - 14) Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics.* 2006 ; 117 : e460-467.